

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
(Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab)

DIE PHARMAKOKINETIK DES CARBENICILLINS BEI NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Hoppe

aus Berlin

1971

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
(Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab)

DIE PHARMAKOKINETIK DES CARBENICILLINS BEI NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Hoppe

aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Max Schwab

Korreferent: Professor Dr. med. Norbert Rietbrock



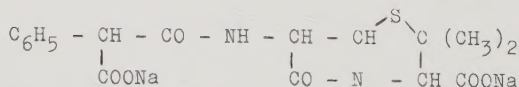
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 31.3.1971

I n h a l t

Chemie des Carbenicillins	Seite	4
Antibakterielles Verhalten	"	5
Stoffwechsel	"	6
Toxizität	"	6
Klinik	"	7
Material und Methoden	"	8
Testkeim	"	9
Standardlösung	"	10
Mathematische Analyse der Serumspiegelkurven und Ergebnisse	"	10
Diskussion der Ergebnisse	"	18
Zusammenfassung	"	23
Abbildung 1	"	25
" 2	"	25
Tafelle 1	"	27
" 2 (im Text Seite 2)		
" 3	"	28
" 3 Legende	"	29
" 4	"	30
" 4 Legende	"	31
" 5	"	32
" 5 Legende	"	33
" 6	"	34
" 6 Legende	"	35
" 7	"	36
" 7 Legende	"	37
Literatur	"	38

Carbenicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (a-Carboxybenzylpenicillin), das ein breites Wirkungsspektrum gegenüber grampositiven und gramnegativen Bakterien besitzt. Besonders bemerkenswert ist seine antibakterielle Wirksamkeit auf verschiedene Proteus-Arten und gegenüber *Pseudomonas pyocyanea* (1, 13). Carbenicillin ist ein weißes Pulver, das sich in Wasser leicht auflöst. Der pH-Wert der wäßrigen Lösung schwankt zwischen 6 und 8. Die Substanz ist wenig säurestabil; die Halbwertszeit beträgt bei einem pH-Wert von 2 und Raumtemperatur etwa 140 Minuten und bei einer Temperatur von 37° etwa 30 Minuten. Bei längeren Aufbewahrungszeiten kann bei Carbenicillin bis zu einem gewissen Grad eine Aufspaltung in Penicillin G und H_2CO_3 eintreten. Eine wäßrige Lösung von Carbenicillin läßt sich ohne wesentlichen Aktivitätsverlust 24 Stunden bei Raumtemperatur und wenigstens 5 Tage lang im Kühlschrank aufbewahren (1). Carbenicillin hat folgende Strukturformel:



antibakterielles
Verhalten

Die antibakterielle Wirksamkeit von Carbenicillin gegenüber verschiedenen Keimarten ist in Tabelle 1 dargestellt. Es wurden Reihenverdünnungen von Carbenicillin in einer Agarlösung vorgenommen, in die 1 Tropfen einer über Nacht bebrüteten Bakterienkultur inokuliert wurde. (12) Bei der Betrachtung des antibakteriellen Spektrums zeigt sich, daß zur Wachstumshemmung vieler Keime, insbesondere der verschiedenen Proteusarten, Konzentrationen im Bereich von 2 - 5 mcg/ml erforderlich sind. *Pseudomonas pyocyanea* wird dagegen erst bei Konzentrationen von etwa 50 mcg/ml im Wachstum gehemmt. Das bedeutet, daß relativ hohe Serumkonzentrationen des Antibiotikums anzustreben sind, wenn es gegen diese Erreger eingesetzt werden soll. In der folgenden Tabelle ist die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) von Carbenicillin gegenüber aus klinischem Material isolierten *Pseudomonas pyocyanea*-Stämmen dargestellt.

Tabelle 2

Autor	Anzahl der Stämme	MIC in mcg/ml				
		250	125	50	25	12,5
Acred u. Mitarb. (1)	74		6	50	15	3
Knudsen u. Mitarb. (12)	111	5	8	61	31	6

Es zeigt sich, daß erst bei Konzentrationen oberhalb 50 mcg/ml mehr als die Hälfte der getesteten Stämme in ihrem Wachstum gehemmt werden. Bei Dosierungsempfehlungen ist also zwischen Infektionen mit *Pseudomonas pyocyanea* und anderen Keimen zu unterscheiden.

Stoffwechsel Carbenicillin wird nach oraler Gabe nicht nennenswert resorbiert (1); es muß daher parenteral appliziert werden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Nieren. Nach (1) erscheinen 80% der intramuskulär injizierten Carbenicillin-Menge innerhalb der ersten 6 Stunden post injectionem in antibakteriell wirksamer Form im Urin. Bei Ratten wurde eine geringe Ausscheidung des Medikamentes durch die Galle nachgewiesen (1). Bei Kaninchen fand sich nach intramuskulärer Applikation das Medikament nicht im Liquor cerebrospinalis. Das deutet darauf hin, daß bei nicht entzündeten Meningen die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert wird.

Toxizität Auf Grund der von (1) durchgeführten Versuche kann die Toxizität von Carbenicillin als gering angesehen werden. Die subcutane Gabe von max. 1000 mg/kg/Tag bei Ratten über 13 Wochen hatte keine pathologischen Folgen. Teratogene Wirkungen konnten bei Ratten und Mäusen nicht nachgewiesen werden. Bei Hunden kam es bei Maximaldosen von 500 mg/kg/Tag zu einem leichten Abfall

des Serum-Kalium-Spiegels. Bei subcutaner Injektion traten im Bereich der Injektionsstellen starke lokale Schwellung und Zystenbildung auf. Bei den nach Versuchs-ende getöteten und seziierten Hunden ließen sich makroskopisch und histologisch lediglich lokale Reaktionen an den Injektionsstellen nachweisen. Pathologische Organveränderungen fanden sich nicht. Bei Menschen traten nach intramuskulärer Injektion gelegentlich Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle für die Dauer von etwa 30 Minuten auf (eigene Beobachtung). Trotz dieser im allgemeinen geringen Toxizität des Carbenicillins kann eine unkontrollierte Dosissteigerung nicht verantwortet werden, da - wie auch bei Penicillin G (3, 15, 19, 20) - bei extrem hohen Serumspiegeln mit dem Auftreten von generalisierten Krämpfen gerechnet werden muß.

Klinik

Aus den oben beschriebenen antibakteriellen Eigenschaften des Carbenicillins ergibt sich, daß sein therapeutischer Einsatz bei Infektionen mit gramnegativen Keimen, insbesondere Infektionen mit *Pseudomonas pyocyanea*, angezeigt ist. Gerade bei diesen Infektionen ist aber häufig mit von der Norm abweichenden Ausscheidungsverhältnissen zu rechnen. So betreffen Harnwegsinfekte mit gramnegativen Keimen oft Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Außerdem ist bei schweren septischen Krankheitszuständen fast immer mit einer eingeschränkten

Nierenfunktion aufgrund einer allgemeinen Kreislaufdepression und eines daher verminderten Nieren-Plasmastromes zu rechnen. Oft stellen Infektionen mit gramnegativen Keimen auch Komplikationen von Krankheiten dar, die von sich aus mit einer Blutvolumenverminderung, einer Verminderung der Nierendurchblutung und somit einer eingeschränkten Nierenfunktion einhergehen. In diesem Zusammenhang sind z.B. ausgedehnte Verbrennungen, Verletzungen oder operative Eingriffe zu nennen. Daraus ergibt sich, daß zur Erzielung und Aufrechterhaltung einer je nach Keimart erforderlichen Serumkonzentration von Carbenicillin sich die Dosierung nach den jeweilig vorliegenden Ausscheidungsverhältnissen richten sollte. Es wurden daher Dosierungsempfehlungen entwickelt, die ausreichende Carbenicillinspiegel sicherstellen und auch bei hoher Dosierung die Vermeidung von toxischen Serumspiegeln ermöglichen.

Material und Methoden

Bei 10 jugendlichen Normalpersonen und 20 Nierenkranken mit verschieden starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden die Halbwertszeiten des Carbenicillins bestimmt. Dazu wurde 1 g Carbenicillin, gelöst in 5 ml aqua dest. intravenös injiziert und in Abständen von 30; 60; 120; 240 und 480 min. p. i. Blut zur Serumspiegelbestimmung entnommen. Das Blut wurde innerhalb von max. 2 Stunden zentrifugiert. Das Serum wurde abgehebert, sofort auf -18°C tiefgefroren und in diesem Zustand zur weiteren Bearbeitung aufbewahrt. Erst unmittelbar vor der

Weiterverarbeitung wurden die Seren wieder aufgetaut. Die Bestimmung der Carbenicillin-Spiegel im Serum wurde im Plattenlochtest ausgeführt. Der Nährboden wurde hergestellt aus Standard Oxoid Bouillon Agar 3 g und 8 Agar-Tabletten auf 100 ml Wasser. Diese Lösung wurde im Autoclaven sterilisiert und anschließend in ein Wasserbad von 50° C gebracht. Nach Abkühlung des flüssigen Agars auf diese Temperatur wurde der weiter unten beschriebene Testkeim in einer wäßrigen Aufschwemmung zugegossen. Dann wurden nach sorgfältigem Durchmischen jeweils 100 ml Agar auf 15 x 27 cm große, mit einem Metallrahmen versehene, geschliffene Kristallglasplatten gegossen. Diese Platten waren vorher auf einem Dreifuß unter Zuhilfenahme einer Wasserwaage in eine waagerechte Position gebracht worden. Nach dem Erstarren des Agars erfolgte das Ausstanzen der Löcher und Ausheben der Agarplättchen mit einem Spatel. Anschließend wurden Untersuchungsmaterial und Standardlösung mit einer Dosierspritze von 0,1 ml Kapazität in die entstandenen Löcher eingefüllt.

stkeim

Weil die Präparationen von Carbenicillin einen geringen Anteil (0,5 bis 1%) Penicillin G enthalten, mußte ein Testkeim verwendet werden, der nur gegenüber Carbenicillin, nicht aber gegenüber Penicillin G empfindlich ist. Es handelte sich um *Pseudomonas pyocyanea* NCTC 10490 Ellsworth-Strain 1973*.

*Dieser Keim wurde von der Firma Beecham zur Verfügung gestellt.

- der Annahme einer exponentiellen Ausscheidung entsprechend - einer Regressionsanalyse unterworfen. Ein Computerprogramm lieferte die Zahlenwerte für R, HWZ, den Korrelationskoeffizienten sowie die jeweiligen Standardabweichungen bzw. die mittleren Fehler der Einzelwerte. Der hypothetische Serumspiegel zum Zeitpunkt der Injektion unter der Annahme einer sofortigen gleichmäßigen Verteilung im Körper steht mit der verabfolgten Dosis D in der Beziehung $R = D/VV$

$$2) \quad VV = D/R$$

VV = Verteilungsvolumen (in Liter)

Nach dieser Gleichung wurden die Verteilungsvolumina der einzelnen Versuchspersonen errechnet und in Prozent des Körpergewichtes ausgedrückt:

$$3) \quad VV\% = \frac{VV}{GEW} \cdot 100$$

VV% = Verteilungsvolumen in
l pro 100 kg Körpergewicht

GEW = Körpergewicht der
Versuchsperson in kg

Aus den sich hieraus ergebenden Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Zwischen R und der Nierenfunktion ergab sich kein Zusammenhang. Für das relative Verteilungsvolumen von Carbenicillin fand sich der Wert von $(18,75 \pm 3,07)$ l/100 kg Körpergewicht. Die nach Gleichung 1 sich ergebenden Halbwertszeiten wurden mit der jeweiligen Nierenfunktion in Beziehung gesetzt. Als Maß der Nierenfunktion diente

die Höhe des Plasma-Kreatininspiegels (PK), ausgedrückt in mg%. Der funktionelle Zusammenhang von HWZ und PK ließ sich am besten durch eine Potenzfunktion darstellen:

$$4) \quad HWZ = S \cdot PK^B$$

Andere Funktionstypen einschließlich Polynome zeigten keine so gute Approximation an die experimentell ermittelten Werte. Die Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance und Carbenicillin-HWZ war nicht enger als die Beziehung Plasmakreatinin - Carbenicillin-HWZ. Ein Computerprogramm erbrachte die Werte

$$S = 47,9 \pm 2,5 \quad \text{und} \quad B = 0,92 \pm 0,045$$

Die Abhängigkeit der Carbenicillin-HWZ vom Plasmakreatinin läßt sich jetzt beschreiben:

$$HWZ_{carb} = (47,9 \pm 2,5) \cdot PK^{(0,92 \pm 0,045)} \text{ min}$$

Diemfür die jeweiligen Plasmakreatinin-Spiegel errechneten Halbwertszeiten sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Weiterhin ist in den Tabellen der Zusammenhang von Plasmakreatinin und Inulin-Clearance (INUL) in der Form

$$5) \quad PK = T \cdot (INUL)^C$$

$$T = 24,8 \pm 3,4 \quad c = (0,674 \pm 0,037)$$

mit enthalten.

Nachdem das mittlere Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit vorliegen, kann jetzt nach der von DOST aufgestellten Gleichung die Serumkonzentration bei wiederholter intravenöser Injektion zu jedem Zeitpunkt errechnet werden:

$$6) \quad Y = R \frac{1 - e^{-n \frac{\ln 2}{HWZ} \tilde{\tau}}}{1 - e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \tilde{\tau}}} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} t'}$$

R = virtueller Serumspiegel, extrapoliert auf den Zeitpunkt 0

n = Anzahl der Applikationen

= Dosierungsintervall

t' = beliebiger Zeitpunkt in einem Dosierungsintervall (0 = t' =)

Diese Funktion hat jeweils Maxima bei t' = 0 und Minima bei t' = $\tilde{\tau}$. Im Grenzfall $n \gg \frac{\tilde{\tau}}{HWZ}$ gelten für die Extremwerte die Gleichungen:

$$7) \quad Y_{\max} = \frac{R}{1 - E}$$

und

$$8) \quad Y_{\min} = Y_{\max} \cdot E$$

$$E = e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \tilde{\tau}}$$

Durch Integration von Gleichung 6 mit anschließendem Grenzübergang kann der effektive Serumspiegel errechnet werden. Er stellt, unter der Voraussetzung der Flächengleichheit, das zeitliche Mittel von Gleichung 7 und Gleichung 8 dar:

$$9) \quad Y_{\text{eff}} = \frac{R \cdot HWZ}{\tilde{\tau} \cdot \ln 2}$$

Von weiterem praktischen Interesse ist, ob bei den gewählten Dosierungen (Menge und Intervall) eine Kumulation stattfindet. Diese Möglichkeit läßt sich zahlenmäßig ausdrücken, indem man die Anzahl N der Einzelgaben angibt, die benötigt werden, um einen

bestimmten Anteil z.B. 90% des maximal möglichen Serumspiegels ($Y_{\max}$) zu erreichen. Die Gleichung dafür lautet:

$$10) \quad N_{90} \approx 3 \frac{HWZ}{\tau}$$

Für die Gleichungen 7 bis 10 wurde ein Computerprogramm (DOST 1) ausgearbeitet, das es ermöglicht, diese Größen und ihre Standardabweichungen in Abhängigkeit vom Plasmakreatininspiegel für beliebige Kombinationen von Dosis, Dosierungsintervall und Körpergewicht zu berechnen. Die Angabe, nach der wievielten Applikation der jeweiligen Dosis 90% des maximalen Serumspiegels erreicht werden, ist in den Tabellen in der Spalte N 90 angegeben. Für die Beantwortung weiterer Fragen ist es wichtig, nicht die Dosis als bekannte Größe in die Gleichung einzusetzen, sondern einen der Extremwerte der Serumspiegel ($Y_{\min}$ oder $Y_{\max}$) als unveränderliche Größe vorzugeben und die hierfür erforderliche Dosis zu errechnen. Werden Maximalkonzentrationen angestrebt, so ergibt sich die Initialdosis D_1 aus Gleichung 3:

11)

$$D_1 = \frac{Y_{\max} \cdot VV\% \cdot GEW}{10^5}$$

Die zugehörige Erhaltungsdosis DN beträgt:

12)

$$DN = D_1 \cdot (1 - E)$$

Der minimale Serumspegel $Y_{\min}$ errechnet sich aus Gleichung 8, und der effektive Serumspegel Y_{eff} folgt aus Gleichung 13:

$$13) \quad Y_{\text{eff}} = \frac{Y_{\max} \cdot \text{HWZ} \cdot (1 - E)}{\ln 2}$$

Bei Vorgabe des minimalen Serumspegels gelten die folgenden Gleichungen:

$$14) \quad Y_{\max} = \frac{Y_{\min}}{E}$$

$$15) \quad Y_{\text{eff}} = \frac{Y_{\min} \cdot (1 - E) \cdot \text{HWZ}}{E \cdot \ln 2 \cdot \tau}$$

$$16) \quad D_1 = \frac{Y_{\min} \cdot \text{VV\%} \cdot \text{GEW}}{E \cdot 10^5}$$

$$17) \quad \begin{aligned} \text{DN} &= D_1 \cdot (1 - E) \\ E &= e^{-\frac{\ln 2}{\text{HWZ}} \cdot \tau} \end{aligned}$$

Für die Gleichungen 11 bis 17 wurden die Computerprogramme DOFK 1 (Vorgabe von $Y_{\max}$) und DOFH 1 (Vorgabe von $Y_{\min}$) angefertigt. Aus einer größeren Anzahl von Tabellen nach Muster der Tabelle 3 wurden die in den Tabellen 4 und 5 enthaltenen Dosierungsempfehlungen zusammengestellt. In beiden Tabellen wurde ein nicht zu überschreitender Serumspegel von $Y_{\max} = 300 \text{ mcg/ml}$ und ein nicht zu unterschreitender Serumspegel von $Y_{\min} = 10 \text{ mcg/ml}$ in Tabelle 4 bzw. $Y_{\min} = 5 \text{ mcg/ml}$ in Tabelle 5 zugrunde gelegt. Aus klinischen Gründen (Schonung des Patienten, Belastung des Personals) wurde ohne Rücksicht auf die Höhe der

der Dosis (innerhalb der oben festgelegten Grenzen von $Y_{\max}$ und $Y_{\min}$) das größtmögliche Dosierungsintervall gewählt. Die in den Tabellen aufgeführten Fehler enthalten die Standardabweichungen aller in Frage kommenden Parameter. Wie aus den bisherigen Dosierungsempfehlungen ersichtlich, stößt die Aufrechterhaltung sehr hoher Serumspiegel bei normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion auf Schwierigkeiten, da wegen der kurzen Halbwertszeit sehr hohe Injektionsfrequenzen erforderlich sind. Für diese Behandlungsfälle wurde daher die Tropfgeschwindigkeit einer intravenösen Infusion, die nach einer Initialdosis D_1 (nach Gleichung 11) zur Erzielung eines Serumspiegels Y erforderlich ist, errechnet. Für die Berechnung der Dauertropfinfusion gelten die folgenden Gleichungen:

$$18) \quad V = \frac{\ln 2}{HWZ} \cdot \frac{Y \cdot VV\% \cdot GEW}{10^2} \text{ [mg/min]}$$

V = Menge der pro Zeiteinheit
zuzuführenden Substanz

Daraus folgt durch Vorgabe eines bestimmten Infusionstropf-Volumens VT (in ml) und einer Substanzmenge M (in mg) für die Infusionsgeschwindigkeit F :

$$19) \quad F = \frac{V \cdot VT}{M} \text{ [ml/min]}$$

Für die Infusionsdauer/ $\bar{g}$ ilt:

$$20) \quad Z = \frac{VT}{F} \text{ [min]}$$

Für den Spezialfall der Dauertropfinfusion gilt:

$$Y_{\min} = Y_{\max} = Y_{\text{eff}}$$

Diskussion der Ergebnisse

Das relative Verteilungsvolumen des Carbenicillins ist mit $(18,75 \pm 3,07)$ l/kg Körpergewicht etwa so groß wie der mit verschiedenen Verdünnungsmethoden (Mannit oder Thiosulfat) zu bestimmende Extrazellulärraum des menschlichen Körpers (5). Auch für andere näher untersuchte Antibiotika (Dicloxacillin, Ampicillin, Cephaloridin und Gentamycin) wurden Verteilungsvolumina ermittelt, die zwischen 18% und 19% des Körpergewichtes liegen, (7,8,9).

Die Bestimmung von Antibiotika-Konzentrationen im Serum mit der oben angegebenen biologischen Methode erlaubt es, auch noch sehr niedrige Konzentrationen relativ einfach nachzuweisen. Sie hat aber einige typische Fehlerquellen. Liegt die Konzentration der Standardlösung, mit der die zu untersuchenden Serumproben verglichen werden, z.B. um den Faktor 2 zu hoch, so sind sämtliche an diesem Standard gemessenen Konzentrationen um 50% zu niedrig bestimmt. Weiterhin besteht eine Fehlermöglichkeit in der Behandlung der Serumproben. Exakte Ergebnisse können nur erwartet werden, wenn die Blutproben innerhalb kurzer Zeit nach der Entnahme zentrifugiert und die abgeheberten Seren dann sofort tiefgefroren werden. Bei Nichteinhaltung dieser Kautelen kommt es durch den spontanen Aktivitätsverlust im Serum zu falsch niedrigen Serumspiegelbestimmungen. Da das relative Verteilungsvolumen direkt von der absoluten Spiegelhöhe und der applizierten Dosis abhängig ist (Gleichung 3) und das

Verteilungsvolumen bei den oben genannten Antibiotika annähernd denselben Wert aufwies, ist anzunehmen, daß bei den Serumspiegelbestimmungen keine systematischen Fehler aufgetreten sind.

Die Auswahl der in Tabelle 4 bis 7 enthaltenen Serumspiegel erfolgte aufgrund der antibakteriellen Wirksamkeit des Carbenicillins gegenüber verschiedenen Bakterienarten.

Die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) der verschiedenen Keime weist eine erhebliche Streuung auf. Bei den verschiedenen *Proteus*-Arten z.B. beträgt die MIC 2,5 bis 5 mcg/ml. Um eine ausreichende therapeutische Reserve zu haben, wurde der minimale Serumspiegel $Y_{\min}$ daher in den Tabellen 4 und 5 auf 5 mcg/ml bzw. 10 mcg/ml festgesetzt.

Erst Konzentrationen von 50 mcg/ml hemmen mehr als 50% der untersuchten *Pseudomonas pyocyanea*-Stämme in ihrem Wachstum. Wenn Carbenicillin gegen diese Erreger eingesetzt werden soll, sind daher relativ hohe Serumspiegel anzustreben. Für die Dosierungsempfehlung im Falle der Dauertropfinfusion ist daher in der Tabelle 7 ein Serumspiegel von 160 mcg/ml zugrunde gelegt worden. Die Abhängigkeit der Carbenicillin-HWZ von der Höhe des Plasmakreatinins ließ sich am besten durch eine Potenzfunktion (Gleichung 5) darstellen. Andere Funktionstypen ergaben keine bessere Approximation der experimentell ermittelten Werte. Diese Tatsache

erscheint insofern nicht überraschend, als auch der Serumkreatinin-Spiegel mittels einer Potenzfunktion mit der Inulin-Clearance zu korrelieren ist (Gleichung 5) (8). Auch die enterale Calciumresorption als von der Nierenfunktion abhängiger Prozess folgt dieser Gesetzmäßigkeit (18).

Die Abstufung der einzelnen Behandlungsfälle erfolgte unter Berücksichtigung der nicht linearen Abhängigkeit der Halbwertszeiten vom Plasmakreatinin und der Inulin-Clearance. Da sich in den Bereichen von hohen Clearance-Werten, d.h. normaler Nierenfunktion, die Carbenicillin-Halbwertszeit auch bei größeren Schritten nur wenig ändert, wurden dort die Abstände relativ groß gewählt. Bei fortgeschrittenen Graden der Niereninsuffizienz, d.h. kleineren Clearance-Werten, kommt es bei einer geringen Verkleinerung der Clearance schon zu einer beträchtlichen Verlängerung der HWZ. Die Schritte zwischen diesen Behandlungsfällen wurden deshalb kleiner gewählt. Die Behandlungsfälle 1 - 23 sind wie folgt zu verstehen: der Behandlungsfall 1 liegt bei einem nieren- und kreislaufgesunden jüngeren, der Behandlungsfall 2 bei einem nieren- und kreislaufgesunden älteren Patienten vor. Die Behandlungsfälle 3 - 5 sind z.B. bei Patienten mit deutlicher Herzinsuffizienz oder bei Patienten nach einseitiger Nephrektomie gegeben. Der Behandlungsfall 10 wäre auf einen Patienten mit Pyelonephritis und erheblicher Einschränkung der Nierenfunktion anzuwenden.

Bei Patienten eines chronischen Peritonealdialyse-Programms, die noch eine geringe Nierenrestfunktion besitzen, liegen die Behandlungsfälle 18 - 20 vor. Auf Patienten eines chronischen Haemodialyse-Programms wären die Fälle 21 und 22 anwendbar. Für doppelseitig nephrektomierte Patienten ist der Behandlungsfall 23 anzunehmen. Die Meßgrößen bei höheren Graden der Niereninsuffizienz wurden an Patienten mit stabilisierten Kreatininspiegeln gewonnen. Bei Patienten mit nicht konstanten Ausscheidungsverhältnissen ist der Plasmakreatininspiegel vom Tage zuvor nicht unbedingt ein Anzeiger für die augenblicklich vorliegende Situation. In diesen Fällen ist daher die Annahme eines Behandlungsfalles in den vorliegenden Tabellen zu empfehlen, der je nach Änderungstendenzen ein bis zwei Nummern höher oder tiefer liegt als es dem letzten ersichtlichen Plasmakreatininspiegel entspräche.

Für die Angabe der minimalen Serumspiegel war die unterschiedliche antibakterielle Wirksamkeit von Carbenicillin auf *Pseudomonas pyocyanea* (MIC = 50 mcg/ml) und verschiedene andere Keime (z.B. *Proteus* Arten MIC 5 - 10 mcg/ml) ausschlaggebend. Die Festlegung eines nicht zu überschreitenden Spiegels für Carbenicillin stößt auf Schwierigkeiten, da ausreichende Untersuchungen zur therapeutischen Breite der Penicilline nicht vorliegen. Ein toxischer Spiegel von Penicillin ist

nahezu unbekannt; jedoch wurde vereinzelt über Krampfanfälle bei hochdosiertem Penicillin berichtet (3,15,17,19,20). Nur in der Arbeit von Smith et al. (20) wurden Angaben über die Serumspiegel gemacht. Die Spiegel von Penicillin G betrugen bei den mitgeteilten Fällen 1150; 737; 11,5; 778; 386; 3,8 und 983 IE/ml. Dabei bestanden bei den Patienten mit den niedrigsten Serumspiegeln relativ hohe Penicillin-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis; sodaß in diesen Fällen eine besondere Permeabilität der Blut/Hirnschranke bestanden haben dürfte. Nach diesen Untersuchungen kann man davon ausgehen, daß ein Serumspiegel an freiem Penicillin G von ca. 500 mcg/ml nicht überschritten werden sollte. Da sich Penicillin G und Carbenicillin in Bezug auf die Eiweißbindung etwa gleich verhalten, wird empfohlen, einen Serumspiegel des Carbenicillins von $Y_{\max} = 500 \text{ mcg/ml}$ nur in besonderen Situationen und möglichst unter EEG-Kontrolle zu überschreiten. Serumspiegel, die sich in den genannten Bereichen ($Y_{\min} = 100 \text{ mcg/ml}$ und $Y_{\max} = 500 \text{ mcg/ml}$) bewegen, erfordern bei normaler Nierenfunktion oder nur geringer Niereninsuffizienz eine sehr hohe Injektionsfrequenz. Für die Bekämpfung von schweren Infektionen mit *Pseudomonas pyocyanea* ist deshalb die Applikation in Form der Dauertropfinfusion (Dosierung in Tabelle 7) angezeigt.

überschreiten. Die in den Tabellen zusammengefaßten Dosierungsempfehlungen sind als Hilfe bei der Therapie von schweren septischen Erkrankungen mit den genannten Erregern aufgestellt worden.

Abbildung 1

Standardvergleichskurve:

Auf der Ordinate sind im logarithmischen Maßstab die Konzentrationen aufgetragen, auf die die Vergleichsserien eingestellt sind. Die gemessenen zugehörigen Hemmhofergrößen werden auf der Abszisse eingezeichnet.

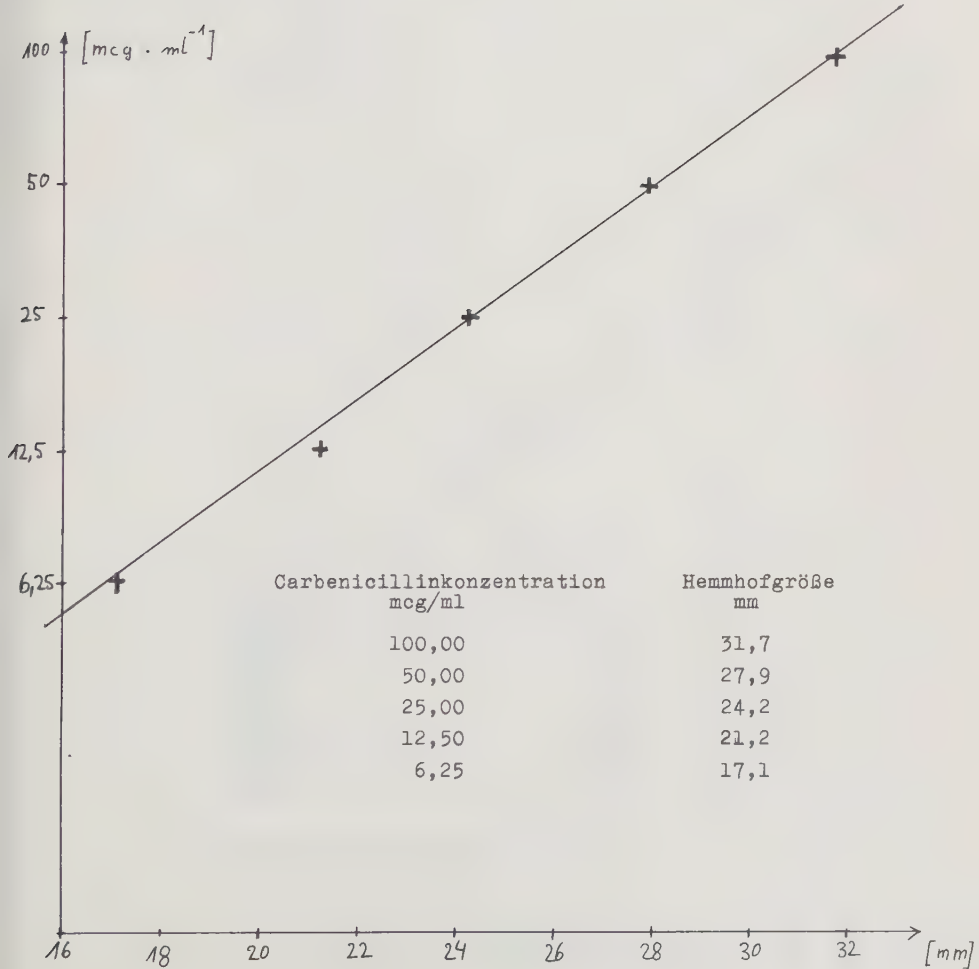


Abbildung 2:

Bestimmung der Serumkonzentrationen:

Zu den gemessenen Hemmhofgrößen der in zeitlichen Abständen nach Injektion (t) entnommenen Patientenserum (S1 - S5) wird an der Standardkurve die entsprechende Carbenicillinkonzentration bestimmt. Diese wird im logarithmischen Maßstab über der Zeit aufgetragen. Der Schnittpunkt der entsprechenden Kurve mit der Ordinate ergibt R (virtueller Serumspiegel zum Zeitpunkt der Injektion); die Halbwertszeit kann bei 0,5 R abgelesen werden.

Versuchsperson H.H.

Plasmakreatinin 0,85 mg/100
Gewicht.....70,0 kg
HWZ.....45 min
R.....84 mcg/ml
VV%.....17 1/100

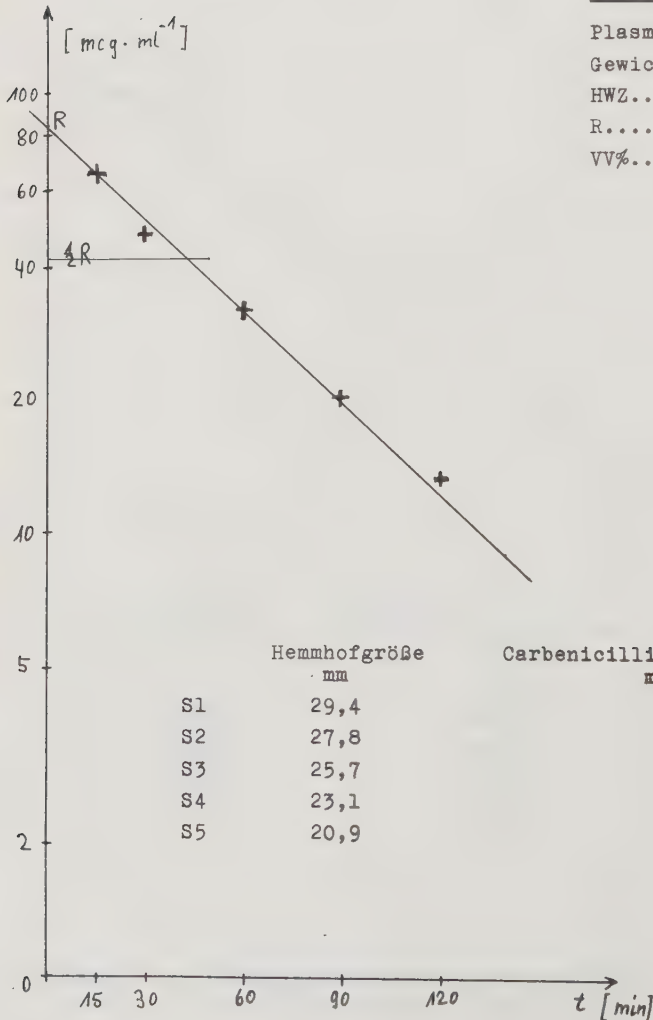


TABELLE 1

Das antibakterielle Spektrum von Carbenicillin.

(Serienverdünnung in Agar-Lösung, Bebrütung über Nacht nach Zusatz eines Tropfens einer Übernachtskultur) nach Knudsen u. Mitarb.

Erreger	Minimale Hemmkonzentration (mcg/ml)
<i>Escherischia coli</i>	5,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	250,0
<i>Salmonella typhi</i>	12,5
<i>Shigella flexneri</i>	5,0
<i>Shigella sonnei</i>	5,0
<i>Pseudomonas pyocyanea</i>	50,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2,5
<i>Proteus morganii</i>	5,0
<i>Proteus rettgeri</i>	2,5
<i>Proteus vulgaris</i>	5,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> Oxford	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> *	50,0
β -haemolisierende Streptococcen	0,25
<i>Streptococcus faecalis</i>	25,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5
<i>Bacillus subtilis</i>	1,25
<i>Sarcina lutea</i>	0,5
<i>Clostridium tetani</i>	0,25
<i>Clostridium welchii</i>	0,25

*Penicillinase-bildender Stamm

TABELLE 3

Nr.	INUL	KREA	HWZ	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150,0	0,8	41,1	1	0,04	0,04	152,42	24,99	18,82	3,62
2	120,0	0,9	47,2	1	0,13	0,10	152,51	25,05	21,61	4,08
3	80,0	1,2	60,6	1	0,63	0,39	153,01	25,34	27,79	5,11
4	70,0	1,4	65,9	1	0,98	0,56	153,36	25,51	30,19	5,52
5	60,0	1,5	72,5	1	1,56	0,82	153,94	25,77	33,22	6,03
6	50,0	1,7	81,2	1	2,57	1,23	154,95	26,18	37,20	6,70
7	45,0	1,9	86,7	1	3,35	1,52	155,73	26,47	39,71	7,13
8	40,0	2,0	93,2	1	4,42	1,89	156,81	26,84	42,72	7,64
9	35,0	2,2	101,3	1	5,93	2,40	158,31	27,35	46,41	8,27
10	30,0	2,5	111,5	1	8,11	3,08	160,50	28,03	51,06	9,06
11	25,0	2,8	124,8	1	11,39	4,04	163,77	28,99	57,17	10,11
12	20,0	3,2	143,3	1	16,59	5,48	168,97	30,43	65,66	11,56
13	18,0	3,5	153,0	1	19,55	6,26	171,93	31,21	70,09	12,32
14	16,0	3,8	164,6	1	23,28	7,23	175,66	32,18	75,40	13,22
15	14,0	4,1	178,8	1	28,08	8,44	180,46	33,39	81,91	14,34
16	12,0	4,6	196,8	1	34,45	10,00	186,83	34,95	90,13	15,75
17	10,0	5,2	220,3	1	43,21	12,10	195,59	37,05	100,92	17,60
18	8,0	6,1	253,0	1	55,94	15,08	208,32	40,03	115,89	20,16
19	6,0	7,4	302,4	2	76,03	19,69	228,41	44,64	138,53	24,05
20	4,0	9,7	388,9	2	112,67	27,91	265,05	52,86	178,12	30,85
21	2,0	15,5	597,8	4	204,61	48,13	357,00	73,08	273,77	47,27
22	1,0	24,8	918,8	6	349,18	79,59	501,56	104,54	420,78	72,52
23	0,5	39,5	1412,1	9	573,53	128,17	725,91	153,12	646,73	111,34

Legende zu Tabelle 3

Berechnung der Serumspiegel nach intravenöser Applikation von Carbenicillin bei einer Dosis von 2,00 g und einem Dosierungsintervall von 8 Stunden für 70,0 kg Körpergewicht.

INUL = Inulin-Clearance

KREA = Plasmakreatinin

HWZ = Halbwertszeit

N 90 = Kumulationszahl = Angabe, nach wieviel Dosierungen mindestens 90% der angegebenen Blutspiegelwerte erreicht werden

YMIN = minimaler Serumspiegel im Dosierungsintervall, d.h. Serumspiegel direkt vor erneuter Injektion

FYMIN = Standardabweichung von YMIN

YMAX = maximaler Serumspiegel, d.h. Serumspiegel direkt nach Injektion der angegebenen Dosis

FYMAX = Standardabweichung von YMAX

YEFF = effektiver Serumspiegel

FYEFF = Standardabweichung von YEFF

TABELLE 4

NR.	INUL	KREA	HWZ	DOS	DOSINT	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150,0	0,8	41									
2	120,0	0,9	47									
3	80,0	1,2	61									
4	70,0	1,4	66									
5	60,0	1,5	73	4,0	6	1	10,9	4,5	315	54	87	16
6	50,0	1,7	81	3,0	6	1	11,1	4,5	240	42	74	13
7	45,0	1,9	87	3,0	6	1	13,6	5,3	242	43	79	14
8	40,0	2,0	93	2,0	6	1	11,3	4,2	164	29	57	10
9	35,0	2,2	101	4,0	8	1	11,9	4,8	316	55	93	17
10	30,0	2,5	112	3,0	8	1	12,2	4,6	241	42	77	14
11	25,0	2,8	125	2,0	8	1	11,4	4,0	163	29	57	10
12	20,0	3,2	143	4,0	12	1	9,7	3,8	314	54	88	15
13	18,0	3,5	153	4,0	12	1	12,2	4,6	317	55	93	16
14	16,0	3,8	165	3,0	12	1	11,6	4,2	240	42	75	13
15	14,0	4,1	179	2,0	12	1	10,0	3,5	162	28	55	10
16	12,0	4,6	197	2,0	12	1	13,1	4,4	165	29	60	11
17	10,0	5,2	220	2,0	12	1	17,7	5,6	170	31	67	12
18	8,0	6,1	253	1,0	12	1	12,3	3,7	89	16	39	7
19	6,0	7,4	302	4,0	24	1	11,7	4,0	316	54	92	16
20	4,0	9,7	389	2,0	24	1	12,7	4,1	165	29	59	10
21	2,0	15,5	598	1,0	24	1	17,7	4,9	94	17	46	8
22	1,0	24,8	919	1,0	24	2	38,8	9,8	115	22	70	12
23	0,5	39,5	1412	1,0	24	3	74,1	17,6	150	30	108	19

Legende zu Tabelle 4

Dosierungsempfehlungen für den
Serumspiegelbereich (bei 70 kg Körpergewicht)

YMIN größer als 10 mcg/ml

YMAX kleiner " 300 " "

DOS = Dosis in g

DOSINT = Dosierungsintervall in Stunden

Sonstige Abkürzungen vgl. Legende zu Tabelle 3

TABELLE 5

Nr.	INUL	KREA	HWZ	DOS	DOSINT	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFP	FYEFP
1	150,0	0,8	41									
2	120,0	0,9	47									
3	80,0	1,2	61	4,0	6	1	5,1	2,6	310	53	74	14
4	70,0	1,4	66	3,0	6	1	3,3	2,5	234	40	60	11
5	60,0	1,5	73	2,0	6	1	5,0	2,2	157	27	44	8
6	50,0	1,7	81	4,0	8	1	5,2	2,5	310	52	74	13
7	45,0	1,9	87	3,0	8	1	5,0	2,3	234	40	60	11
8	40,0	2,0	93	3,0	8	1	6,6	2,8	235	40	64	11
9	35,0	2,2	101	2,0	8	1	5,9	2,4	158	27	46	8
10	30,0	2,5	112	2,0	8	1	8,1	3,1	161	28	51	9
11	25,0	2,8	125	1,0	8	1	5,7	2,0	82	14	29	5
12	20,0	3,2	143	3,0	12	1	7,3	2,9	236	40	66	12
13	18,0	3,5	153	2,0	12	1	6,1	2,3	158	27	47	8
14	16,0	3,8	165	2,0	12	1	7,7	2,8	160	28	50	9
15	14,0	4,1	179	1,0	12	1	5,0	1,7	81	14	27	5
16	12,0	4,6	197	1,0	12	1	6,6	2,2	83	15	30	5
17	10,0	5,2	220	1,0	12	1	8,8	2,8	85	15	34	6
18	8,0	6,1	253	4,0	24	1	6,0	2,4	311	52	77	13
19	6,0	7,4	302	3,0	24	1	8,8	3,2	237	41	69	12
20	4,0	9,7	389	1,0	24	1	6,3	2,0	83	15	30	5
21	2,0	15,5	598	1,0	24	1	17,7	4,9	94	17	46	8
22	1,0	24,8	919	1,0	24	2	38,8	9,8	115	22	70	12
23	0,5	39,8	1412	1,0	24	3	74,1	17,6	150	30	108	19

Legende zu Tabelle 5

Dosierungsempfehlungen für den
Serumspiegelbereich (bei 70 kg Körpergewicht)

YMIN größer als 5 mcg/ml

YMAX kleiner " 300 " "

DOS = Dosis in g

DOSINT = Dosierungsintervall in Stunden

Sonstige Abkürzungen vgl. Legende zu Tabelle 3

TABELLE 6

Nr.	INUL	KREA	HWZ	D1	FD1	V	FV	FL	FFL	Z	FZ
1	150,0	0,8	41,10	5,05	0,85	85,234		21,308	4,215	23	4
2	120,0	0,9	47,20	5,05	0,85	74,220		18,555	3,608	26	5
3	80,0	1,2	60,69	5,05	0,85	57,720		14,430	2,738	34	6
4	70,0	1,4	65,93	5,05	0,85	53,133		13,283	2,504	37	6
5	60,0	1,5	72,54	5,05	0,85	48,290	9,047	12,072	2,261	41	7
6	50,0	1,7	81,23	5,05	0,85	43,128	8,025	10,782	2,006	46	8
7	45,0	1,9	86,71	5,05	0,85	40,400	7,492	10,100	1,873	49	9
8	40,0	2,0	93,28	5,05	0,85	37,555	6,939	9,388	1,734	53	9
9	35,0	2,2	101,34	5,05	0,85	34,570	6,365	8,642	1,591	57	10
10	30,0	2,5	111,50	5,05	0,85	31,419	5,763	7,854	1,440	63	11
11	25,0	2,8	124,85	5,05	0,85	28,060	5,127	7,015	1,281	71	12
12	20,0	3,2	143,37	5,05	0,85	24,434	4,447	6,108	1,111	81	14
13	18,0	3,5	153,06	5,05	0,85	22,889	4,158	5,722	1,039	87	15
14	16,0	3,8	164,65	5,05	0,85	21,277	3,859	5,319	0,964	93	16
15	14,0	4,1	178,87	5,05	0,85	19,586	3,546	4,896	0,886	102	18
16	12,0	4,6	196,81	5,05	0,85	17,800	3,217	4,450	0,804	112	20
17	10,0	5,2	220,36	5,05	0,85	15,898	2,867	3,974	0,716	125	22
18	8,0	6,1	253,07	5,05	0,85	13,843	2,492	3,460	0,623	144	25
19	6,0	7,4	302,49	5,05	0,85	11,581	2,080	2,895	0,520	172	30
20	4,0	9,7	388,96	5,05	0,85	9,007	1,614	2,251	0,403	222	39
21	2,0	15,5	597,81	5,05	0,85	5,860	1,047	1,465	0,261	341	60
22	1,0	24,8	918,82	5,05	0,85	3,812	0,680	0,953	0,170	524	93
23	0,5	39,5	1412,19	5,05	0,85	2,480	0,442	0,620	0,110	806	143

Legende zu Tabelle 6

Berechnung der initialen iv. Dosis und
der Infusionsgeschwindigkeit von Carbenicillin.
Körpergewicht 70 kg. Die Dosis von 2,00 g ist in
einer Infusionsflasche von 500 ml enthalten.

D1 = Initialdosis

FD1 = Standardabweichung von D1

V = Menge Carbenicillin (in mg), die
pro Minute zugeführt werden muß, um
den angegebenen Serumspiegel zu erhalten

FV = Standardabweichung von V

F = Flüssigkeitsmenge (in ml), die pro Minute
infundiert werden muß, um bei der
angegebenen Carbenicillinmenge in der
Infusionsflasche den angestrebten
Serumspiegel zu erhalten

FF = Standardabweichung von F

Z = Zeit, in der die Infusion einlaufen muß

FZ = Standardabweichung von Z (in Min.)

Sonstige Abkürzungen vgl. Legende zu Tabelle 3

TABELLE 7

Nr.	INUL	KREA	HWZ	D1	DT	FL	Z	FZ	ST
1	150,0	0,8	41	2,0	10,0	1,704	293	57	5
2	120,0	0,9	47	2,0	10,0	1,484	336	65	6
3	80,0	1,2	61	2,0	10,0	1,154	433	82	7
4	70,0	1,4	66	2,0	10,0	1,062	470	88	8
5	60,0	1,5	73	2,0	10,0	0,965	517	96	9
6	50,0	1,7	81	2,0	10,0	0,862	579	107	10
7	45,0	1,9	87	2,0	10,0	0,808	618	114	10
8	40,0	2,0	93	2,0	10,0	0,751	665	122	11
9	35,0	2,2	101	2,0	10,0	0,691	723	133	12
10	30,0	2,5	112	2,0	5,0	1,256	397	172	7
11	25,0	2,8	125	2,0	5,0	1,122	445	81	7
12	20,0	3,2	143	2,0	5,0	0,976	511	93	8
13	18,0	3,5	153	2,0	5,0	0,914	546	99	9
14	16,0	3,8	165	2,0	5,0	0,890	587	106	10
15	14,0	4,1	179	2,0	5,0	0,782	638	115	11
16	12,0	4,6	197	2,0	5,0	0,712	702	126	12
17	10,0	5,2	220	2,0	2,0	1,588	314	56	5
18	8,0	6,1	253	2,0	2,0	1,384	361	64	6
19	6,0	7,4	302	2,0	2,0	1,158	431	77	7
20	4,0	9,7	389	2,0	2,0	0,900	555	99	9
21	2,0	15,5	598	2,0	2,0	0,586	853	152	14
22	1,0	24,8	919	2,0	1,0	0,760	655	117	11
23	0,5	39,5	1412	2,0	1,0	0,496	1007	179	17

Legende zu Tabelle 7

Dosierungsempfehlungen für eine den praktischen klinischen Bedürfnissen angepaßte Dauertropfinfusion.
Serumspiegel $Y = 160 \text{ mcg/ml}$, Körpergewicht 70 kg ,

D1 = Initialdosis

DT = Dosis pro (Tropf-) Infusionsflasche =
Menge Carbenicillin in g, die einer
Infusionsflasche von 500 ml zugesetzt
werden muß

F = Flüssigkeitsmenge (in ml), die pro Minute
infundiert werden muß, um bei der
angegebenen Carbenicillinmenge in der
Infusionsflasche den angestrebten
Serumspiegel zu erhalten

Z = Zeit, in der die Infusion einlaufen muß

FZ = Standardabweichung von Z (in Min.)

ST = Zeit in Stunden

Sonstige Abkürzungen vgl. Legende zu Tabelle 3

Literatur

1. Acred, P., Brown, D.M., Knudsen, E.T.,
Rolinson, G.N., Sutherland, R.
Nature 215 25 (1967) New semi-synthetic
penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*
2. Bauer, K., Hiltmann, R., Schmid, J., Auhagen, E.
Medizin und Chemie Band V 1956 Neue kristallisierte
Penicillinsalze und ihre Prüfung auf Depotwirkung
an Kaninchen
3. Bloomer, H.A., Barton, L.J., Maddock, R.K.
J. Amer. Med. Ass. 200 (1967) 12
Penicillin-induced encephalopathy in
uremic patients
4. Brumfitt, W., Percival, A., Leigh, D.A.
Lancet I 1967 1289 Clinical and laboratory
studies with Carbenicillin
5. Dost, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik Stuttgart 1968
6. Eastwood, J.B., Curtis, J.R.
Brit. Med. J. 1968 486
Carbenicillin administration in patients
with severe renal failure
7. Höffler, D.
Berl. Ärztek. 6, 1 (1969)
Klinik und Pharmakologie des Gentamycin
8. Höffler, D., Koeppe, P., Schaefer, K. und Opitz, A.
Arzneim. Forsch. 19, 1508 (1969)
Die Dosierung intravenös applizierten
Dicloxacillins bei normaler und eingeschränkter
Nierenfunktion
9. Höffler, D., Koeppe, P., Hoppe, H.
Arzneim. Forsch. 19, 1233 (1969)
Carbenicillin-Dosierung bei normaler und
eingeschränkter Nierenfunktion
10. Jones, R.J., Lowbury, E.J.L.
Brit. Med. J. 3 79 (1967)
Prophylaxis and therapy for *pseudomonas aeruginosa*
infections with Carbenicillin and Gentamycin
11. Kavanagh, P.
Analytical Microbiology New York, Academic Press 1963

12. Knudsen, E.T., Rolinson, G.N., Sutherland, R.
Brit. Med. J. 3 75 (1967)
Carbenicillin: a new semi-synthetic penicillin
active against pseudomonas pyocyanea
13. Koeppe, P.
Effective Serum Concentration and Action
in Pharmacokinetics. Pharmacol. Clin.
(erscheint demnächst)
14. Koeppe, P.
Mathematische Analyse und programmierte
Berechnung des Serumspiegels nierengängiger
Pharmaka und Berücksichtigung einer
Einschränkung der Nierenfunktion
(in Vorbereitung)
15. New, P.S., Wells, C.E.
Neurology 15 1053 (1965)
Cerebral toxicity associated with massive
intravenous penicilline therapy
16. Oberzill, W.
Mikrobiologische Analytik Nürnberg 1967
17. Oldstone, M.B.A., Nelson, E.
Neurology 16 693 (1966)
Centralnervous system manifestations of
penicilline toxicity in man
18. Schaefer, K., Schaefer, P., Koeppe, P.,
Opitz, A., Höffler, D.
Dtsch. Med. Wschr. 93 1018 (1968)
Untersuchungen zur Frage der urämischen
Osteopathie. Störungen der intestinalen
Calcium-Resorption in Abhängigkeit von
der Nierenfunktion
19. Seamans, K.B., Gloor, B., Dobell, A.R.C., Wyant, J.D.
New England J. Med. 278 861 (1968)
Penicilline induced seizures during
cardiopulmonary bypass
20. Smith, H., Lerner, P.J., Weinstein, L.
Arch. Intern. Med. 120 740 (1967)
Neurotoxicity and massive intravenous therapy
with penicilline - a study of possible
predisposing factors.

- - - - -

Lebenslauf

- - - - -

Am 2.3.1942 wurde ich als Sohn des
Dr. Ing. Heinz Hoppe und seiner Ehefrau Annemarie,
geb. Preuße, in Berlin geboren.

1948 wurde ich eingeschult und bestand im März 1962
an der Rheingau-Schule in Berlin die Reifeprüfung.
Im Herbst 1962 begann ich an der Freien Universität
Berlin das Medizinstudium. Im Oktober 1965 bestand
ich hier die Ärztliche Vorprüfung und legte am
24. April 1969 die Ärztliche Prüfung ebenfalls in
Berlin ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistenten-Zeit
(1.5. bis 31.8.1969 Chirurgische Abteilung des
Jüdischen Krankenhauses, Berlin; 1.9. bis 31.12.1969
Innere Abteilung des Immanuel-Krankenhauses, Berlin;
1.1. bis 30.4.1970 Nephrologische Abteilung im
Klinikum Steglitz der FU Berlin) erhielt ich am
4.5.1970 die Approbation als Arzt.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt in der
Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Moabit in Berlin angestellt.

